



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Reizblase bei der Frau: Neue Therapieansätze

Betschart, C ; Scheiner, D ; Fink, D

Abstract: Bei der Therapie der überaktiven Blase gibt es verschiedene Optionen. Einerseits sind diverse Anticholinergika verfügbar, deren Evidenz in dieser Indikation alle die höchste Klasse erreichen. Andererseits kann mit einer Dosisescalationsstrategie die Wirkung der gewählten Medikation noch weiter verbessert werden.

Other titles: Vessie irritable chez la femme: Nouvelles approches thérapeutiques

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-59273>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Betschart, C; Scheiner, D; Fink, D (2011). Reizblase bei der Frau: Neue Therapieansätze. Hausarzt Praxis, (8):30-32.

Reizblase bei der Frau

Neue Therapieansätze

Cornelia Betschart, David Scheiner, Daniel Fink, Zürich

Bei der Therapie der überaktiven Blase gibt es verschiedene Optionen. Einerseits sind diverse Anticholinergika verfügbar, deren Evidenz in dieser Indikation alle die höchste Klasse erreichen. Andererseits kann mit einer Dosisescalationsstrategie die Wirkung der gewählten Medikation noch weiter verbessert werden.

Die Pharmakotherapie der überaktiven Blase zielt darauf ab, die Reizschwelle am Urothel (Afferenzen) und die Kontraktion des Detrusormuskels (Efferenzen) zu hemmen. Hierzu werden am häufigsten antimuskarine Medikamente eingesetzt, die durch Blockade der M2- und M3-Muskarin-Rezeptoren zu einer Verbesserung der Drangbeschwerden führen (Tab. 1). Vor Therapiebeginn sollen behandelbare Ur-

sachen wie ein lokaler Östrogenmangel, rezidivierende Infekte, De novo-Drangbeschwerden nach Schlingenoperationen oder eine interstitielle Zystitis so weit wie möglich angegangen werden. Ein abrupter



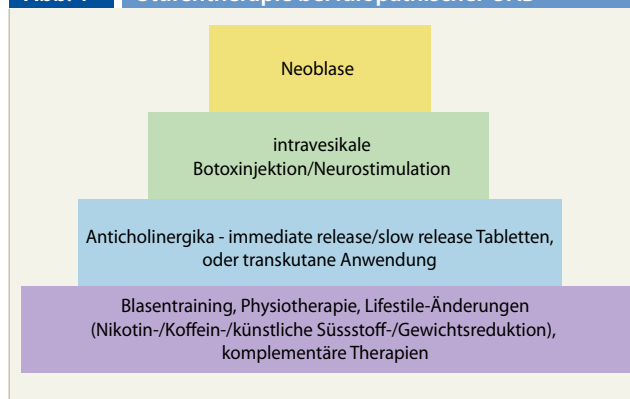
Dr. med.
Cornelia Betschart
cornelia.betschart@usz.ch

Beginn der Inkontinenzbeschwerden kann auf eine neurogene Erkrankung wie eine Spinalkanalstenose, Diskushernie oder auf einen malignen Prozess hinweisen und sollte weiter abgeklärt werden.

In der Wirkung sind alle Anticholinergika vergleichbar und haben den höchsten Evidenzlevel (Grad A). Wie die individuelle Wirkung sein wird, kann nicht vorhergesagt werden. Die Wirksamkeit der anticholinergen Medikamente liegt gemäss verschiedenen Vergleichsstudien zwischen 60 und 75%. Durchschnittlich nehmen die Inkontinenzepisoden um bis zu 70% ab, die Miktionen über 24 Stunden verringern sich um 20–30% und das Miktionsvolumen nimmt um 10–30% zu. Kleine Urinvolumina von 150 ml können häufig im Miktionstagebuch von Patientinnen mit OAB (Overactive bladder) gesehen werden und nehmen unter einer Anticholinergikatherapie um 20–40 ml zu [1].

Mit Ausnahme von Trosipiumchlorid, das zweimal am Tag verabreicht werden muss, können die anderen in der Schweiz verwendeten Anticholinergika einmal täglich eingenommen werden. Trosipiumchlorid sollte zudem vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Von Tolterodin (in der Slow-Release-Dosierung SR 4 mg) ist bekannt, dass die abendliche Einnahme vor dem Schlafen vorteilhaft ist, weil die unerwünschten

Abb. 1 Stufentherapie bei idiopathischer OAB



Nebenwirkungen «verschlafen werden». Die OAB kann sich je nach Lebensumständen und Bewältigungsressourcen verbessern oder verschlechtern. Bei stabiler Situation kann nach zwölf Wochen Therapie eine Dosisreduktion erwogen werden. Wenn Bedarf für ein Medikament nur in bestimmten Situationen besteht, empfiehlt sich ein älteres Anticholinergikum mit einer kurzen Halbwertszeit.

Retardpräparate und transdermale Systeme

Bei Oxybutynin handelt es sich um das «klassische Anticholinergikum» zur Behandlung der hyperaktiven Blase. Limitierend in der Anwendung der ersten galenischen Form sind die Nebenwirkungen, insbesondere die Mundtrockenheit. Die Entwicklung der Retardpräparate hat dazu eine Verbesserung gebracht. Die für unerwünschte Wirkungen wahrscheinlichen Spitzenergebnisse der Serumwirkstoffspiegel lassen sich durch eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe (slow release [SR], extended release [ER], Retardpräparate) verringern. Oxybutynin als Retardformulierung funktioniert nach dem OROS®-Prinzip als Tablette, die über eine osmotisch wirksame Substanz langsam leer gepumpt wird, während sie den Darm passiert. Es konnte gezeigt werden, dass das Oxybutynin in Retardform gleich wirksam ist wie die erste galenische Form, die Nebenwirkungen sich aber halbieren (Abnahme um 57%).

Ein anderes, neueres Prinzip, um eine gleichbleibende Wirkstoffexposition zu gewährleisten, ist die Umgehung des First-pass-Effekts durch ein transdermales System. Oxybutynin ist die einzige Substanz zur Behandlung der überaktiven Blase, die seit 2007 in der Schweiz auch als transdermales System (Pflaster) eingeführt ist. Die Wirkung ist vergleichbar mit jener

Tab. 1 Anticholinergika und ihr Nebenwirkungsprofil						
Substanz	Galenische Form	Rezeptorwirkung	Metabolismus über Zytochrom P450 3A4/2D6	Trockener Mund/Obstipation	Verschlechterung Kognition	QT-Verlängerung, Tachykardie
Oxybutynin	5-mg-Tabletten (Ditropan®) Slow-release-Tabletten 5/10/15 mg (Lyrinel Oros®) Transdermales Pflaster 3,9 mg/24h (Kentera®)	M1–5	++	+++ –	++	++
Tolterodin	Slow-release-Tabletten 4 mg (Detrusitol®)	M1–5	++	++	+	+(+)
Fesoterodin	Tabletten 4/8 mg (Toviaz®)	M1–5	++	++	+	+
Tropiumchlorid	20-mg-Tabletten (Spasmo-Urgenin Neo®)	M1–5	–	++	–	++
Solifenacin	Tabletten 5/10 mg (Vesicare®)	M3	++	++	+	+
Darifenacin	Tabletten 7,5/15 mg (Emselex®)	M3	++	++	(+)	(+)

der oralen Präparate. Die Inzidenz und Ausprägung der Mundtrockenheit unter transdermale Oxybutynin liegt im Placebobereich. Auch weitere typische anticholinerge Nebenwirkungen wie Obstipation oder Sehstörungen wurden unter transdermale Oxybutynin selten beobachtet. Bei Patientinnen, die auf ein Anticholinergikum mit diesen störenden Nebenwirkungen reagiert haben, bietet sich deshalb die transdermale Therapie an. Das transdermale System kann als Nebenwirkung aufgrund des chemischen Hautöffners in der Gelmatrix des Pflasters zu Hautirritationen mit Rötung und störendem Pruritus führen (in 8–18%). Das von der FDA in den USA 2009 zugelassene topische Oxybutynin (Gelnique®) hat in der Schweiz noch keine Marktzulassung.

Dosiseskalation als Strategie

Die Dosiseskalation ist eine weitere Strategie zur Verbesserung des medikamentösen Therapieeffekts, zur Verbesserung der Compliance und Verringerung der Nebenwirkungen. Unter flexibler Dosierung versteht man die Möglichkeit, die Dosis je nach Wirksam- und Verträglichkeit anzupassen. Bei ungenügender Wirkung kann nach zweiwöchiger Einnahme bei Darifenacin, Fesoterodin, der OROS-Formulierung von Oxybutynin und bei Solifenacin die nächsthöhere Dosierung verschrieben werden und zwar auch in der vorteilhaften täglichen Einmaldosis. Der Therapiebeginn sollte üblicherweise mit der niedrigsten Dosierung erfolgen, wodurch die Nebenwirkungsraten gering gehalten werden. Unter der Dosiseskalation werden unter höherer Dosierung die Nebenwirkungen nur in leichtem Masse zunehmen. In verschiedenen Studien mit Darifenacin und Solifenacin zeigte sich, dass etwa jede zweite Patientin eine solche Dosiserhöhung nach zwei bis vier Therapiewochen wünscht [2].

Verschiedene Studien zur Dosiseskalation von Oxybutynin (retard) zeigen, dass mit zunehmender Dosierung auch die Mundtrockenheit zunimmt. Mundtrockenheit gaben die Studienteilnehmer in 28% unter der Dosierung von 5 mg/Tag, in 35% unter 10 mg/Tag, in 52% unter 15 mg/Tag und in 54% unter jener von ≥ 20 mg/Tag in der letzten Behandlungswoche der Studie an. Dennoch: Nur 1,6% der Patienten haben deswegen die Therapie abgebrochen. Dies kann damit erklärt werden, dass die Mundtrockenheit bei der individuell gewählten Dosierung als milder empfunden wurde.

Nebenwirkungen je nach Patient unterschiedlich

Da Anticholinergika, die M3-selektiven mit eingeschlossen, nicht blasenselektiv sind, können unangenehme Nebenwirkungen auftreten. Das betrifft vor allem die Mundtrockenheit, Verstopfung und Visusprobleme mit verschwommenem Sehen. Bei der Verschreibung von anticholinergen Medikamenten ist daher zwischen Wirksamkeit und möglichen störenden Nebenwirkungen abzuwägen. Zudem sind bei der Medikation spezielle Aspekte wie Alter (Gefahr des Delirs), Geschlecht, ZNS-Sicherheit und bei Mehrfachverordnungen das Risiko von Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen (Tab. 1).

Die kognitive Verschlechterung ist eine potenzielle Nebenwirkung der anticholinergen Therapie. Darifenacin schneidet tendenziell in kognitiven Tests gegenüber Oxybutynin besser ab. Tropiumchlorid, ein kurzwirksames, älteres Anticholinergikum, passiert die Blut-Hirnschranke nicht, was in Liquorpunktionen von zwölf Probanden mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren untersucht wurde [3]. Ein weiterer Vorteil von Tropiumchlorid ist die fehlende Interaktion mit Zytochrom P450 3A4/2D6, das z.B. auch Makrolide, Antimykotika, Opiate, Johanniskraut und Serotonin-Reuptake-Hem-

mer metabolisiert. Bei mangelernährten und älteren Menschen gilt es zudem zu bedenken, dass die Albuminspiegel tiefer sind und die Anticholinergika schon in tieferen Dosen wirksam sind. Patientinnen mit nicht behandeltem Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, erhöhten Restharmengen, entzündlichen Darmerkrankungen oder Tachykardien dürfen keine Anticholinergika verabreicht werden. Als relative Kontraindikation gilt die Obstipation.

Gibt es auch alternative Therapien bei der Reizblase?

Unter den alternativen Heilmethoden wird der Phytotherapie mit Bärentraubenblätter-, Goldrutenkraut und Palmblätterttee oder deren Extrakten eine blasenrelaxierende Wirkung zugesprochen. Goldrutenkrautextrakte und Bryophyllum bewirken in experimentellen Studien eine Hemmung der Muskarinrezeptor-vermittelten Kontraktion von Urothelzellen im Tierversuch. Die Wirksamkeit ist aber nur beschränkt erwiesen, sodass diese Therapien vor allem unterstützend zu gängigen Therapien ihre Verbreitung gefunden haben.

Akupunktur an blasenspezifischen Punkten über vier Wochen (20 min./Woche) zeigte in einer randomisierten kontrollierten Studie ebenfalls eine Reduktion der Inkontinenzepisoden um 59% (Effekt der Placeboakupunktur 40%, durchgeführt an Akupunkturpunkten für allgemeine Relaxation). Die zystotonometrisch erfasste Blasenkapazität nahm bei den 74 Frauen, die die Studie vollendeten, um 13% zu.

Optionen bei der therapierefraktären OAB

Haben Lebensstil-Modifikationen und zwei verschiedene Anticholinergika nicht den gewünschten Erfolg gebracht (**Abb. 1**) oder besteht eine Kontraindikation für die medikamentöse Therapie, so bleibt als minimalinvasive Option die Injektion von Botulinumtoxin in die Blase. Diese zeigt Erfolgsraten in der Reduktion der Inkontinenzepisoden von 67–100% [4]. Die meisten Patientinnen sprechen auch auf eine wiederholte Injektion von Botox an. Die sakrale Neurostimulation hat bei Harndrang- und Stuhlinkontinenz ihre Indikation und kann beide Probleme gleichzeitig verbessern. Ultima ratio in der Behandlung der schweren, Lebensqualität-einschränkenden OAB sind die Blasenaugmentation oder Bildung einer kateterpflichtigen Neoblase.

Dr. med. Cornelia Betschart
Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
cornelia.betschart@usz.ch

Dieser Artikel beruht auf einem Referat von Dr. med. Cornelia Betschart, gehalten am 19. März 2011 an der Frühjahrsfortbildung der gynécologie suisse, St. Moritz

Literatur:

1. Perucchini D, et al.: Overactive Bladder: Fragen und Antworten. UNI-MED Verlag Bremen. Science. 2008, ISBN 10:3837410617.
2. Chapple CR, et al. for the STAR study group: A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. Eur Urol 2005; 48: 464–470.
3. Staskin D, et al.: Trosipium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. Clinical Practice 2010; 64(9): 1294–300.
4. Schmid DM, et al.: Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. J Urol 2006 Jul; 176(1): 177–185.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ Vor einer medikamentösen Therapie sollen Harnwegsinfekte und eine relevante Restharmenge ausgeschlossen werden.
- ▶ Alle in der Schweiz gängigen Anticholinergika weisen Evidenzlevel A auf.
- ▶ Retardformen haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.
- ▶ Die meisten Anticholinergika werden über Zytochrom P450 3A4/2D6 metabolisiert, was zu Interaktionen mit Makroliden, Antimykotika, HIV-Medikamenten, Johanniskraut und Serotonin-Reuptake-Hemmern führen kann.
- ▶ In der Langzeitanwendung der Anticholinergika ist keine Toxizität oder Kumulation bekannt.